

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

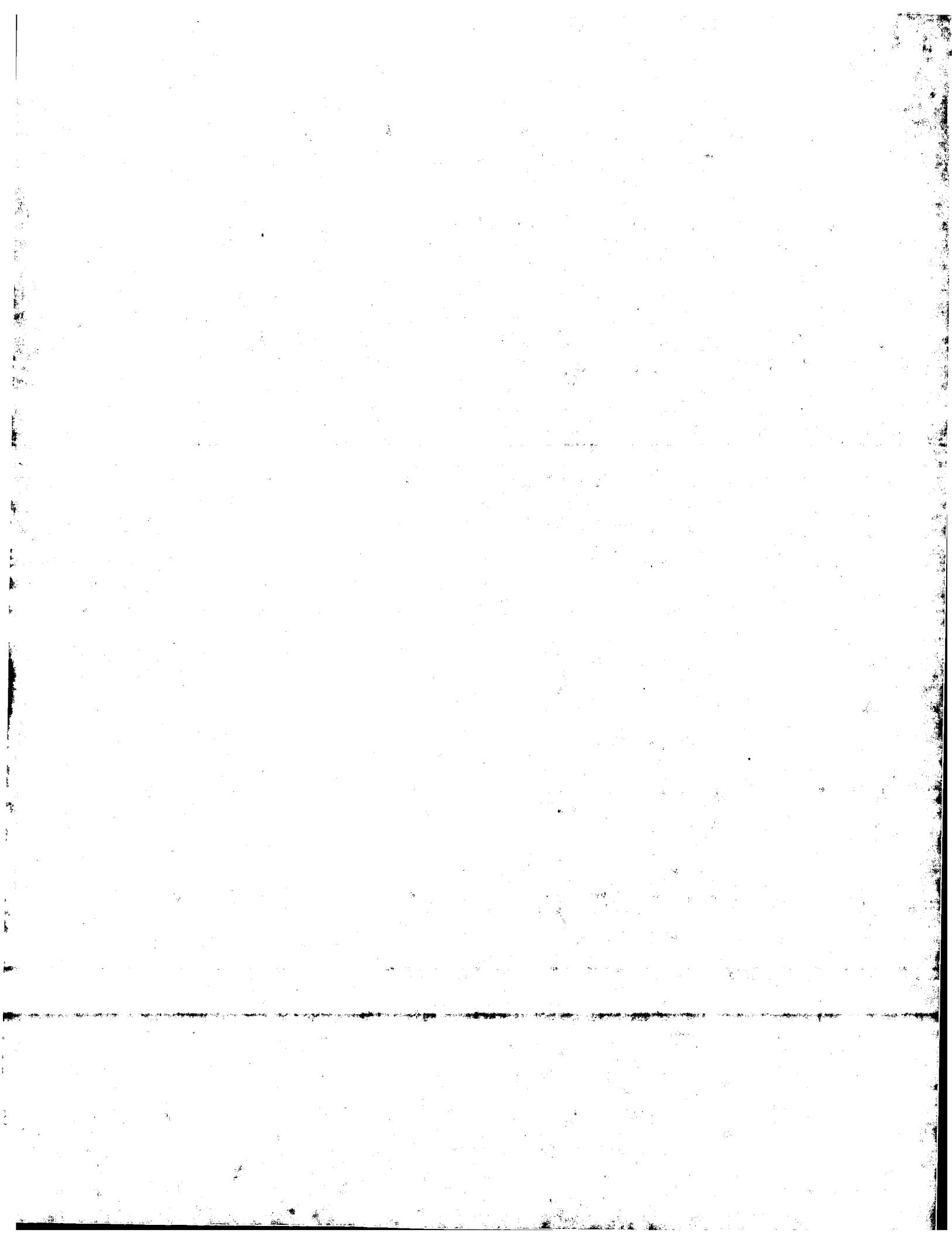
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



POWERED BY Dialog

**New 2-substd. 5-alkyl-benzimidazole derivs. - with cardiotonic and hypotensive activity
prep'd. e.g. by reductive cyclisation of 2-nitro-anilide derivs.**

Patent Assignee: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

Inventors: HOLCK J P; KLING L; MERTENS A; MULLERBECK B; VONDERSAAL W

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 3634066	A	19880421	DE 3634066	A	19861007	198817	B
EP 266558	A	19880511	EP 87114316	A	19871001	198819	
JP 63096174	A	19880427	JP 87250837	A	19871006	198823	
FI 8704388	A	19880408				198827	
HU 45510	T	19880728				198835	
DD 270304	A	19890726				199001	
US 4882342	A	19891121	US 87106413	A	19871006	199005	

Priority Applications (Number Kind Date): DE 3634066 A (19861007)

Cited Patents: 2. journal ref.; A3...8932; EP 172631; EP 209707; FR 2291749; FR 3697; No search report pub.; US 4086235; US 4512998

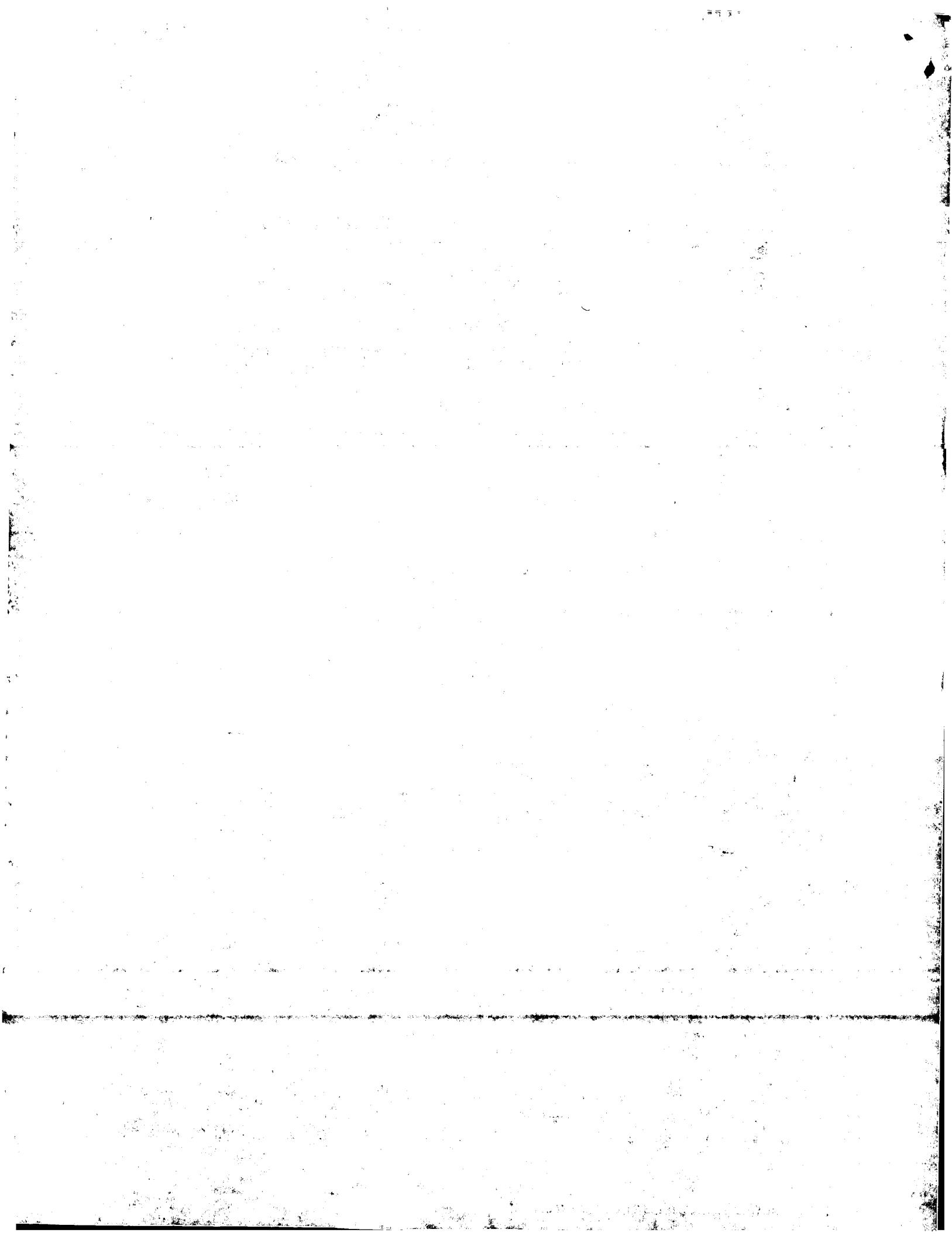
Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
DE 3634066	A		17		
EP 266558	A	G			
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
US 4882342	A		17		

Abstract:

DE 3634066 A

2-Substd. 5-alkyl-benzimidazole derivs. of formula (I) and their tautomers, as well as their physiologically acceptable salts with organic and inorganic acids: In (I), R1 = a phenyl residue of formula (Ia), a 5-membered heterocycle with 1-4 heteroatoms or a 6-membered heterocycle with 1-5 heteroatoms in which the hetero atoms are selected from O, S and N, one or more of the N-atoms opt. carry an O-atom, and the ring is opt. substd. by one or more alkyl, alkoxy, alkylmercapto, OH, NO₂, amino, halogen or CN groups or is condensed with a phenyl group to form a bicyclic system; or (when X is a direct bond) H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, haloalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, alkoxy carbonylalkyl, aminoalkyl, cyclic imino, OH, mercapto, amino, alkylmercapto, alkyl-carbonylamino, alkoxy carbonyl aminoalkyl or alkylsulphonyl aminoalkyl; R2, R3 = H or alkyl, or R2 and R3 together with the C-atom to which



they are attached form a carbocyclic ring; R4 = CN, aminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, hydrozino-carbonyl or amino, opt. subst. by a formyl, alkylcarbonyl, CF₃, alkylsulphonyl or trifluoromethylsulphonyl group; R5, R6, R7 = eg. H, alkanesulphonyloxy, trifluoromethanesulphonyloxy, alkanesulphonyl-amino, N-alkyl-alkanesulphonylamino, alkylsulphinylmethyl, alkylsulphonylmethyl, a carbonyl group subst. by OH, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino, a sulphonyl group subst. by amino, alkylamino, dialkylamino or cyclic imino, alkylcarbonylamino, alkylaminocarbonylamino, alkylmercapto, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, NO₂, halogen, amino, OH, alkyl, alkoxy, dialkylamino, 1-imidazolyl, CF₃ or CN; X = direct bond, alkylene, vinylene or NH; n = 0-5.

USE - The cpds. increase the calcium ion sensitivity of heart muscle fibres and can therefore be used as agents for increasing cardiac force. They also have hypotensive activity, and/or influence thrombocyte function and improve microcirculation. (17pp Dwg.No.0/0)

US 4882342 A

5-Alkylbenzimidazole of formula (I), tautomers and salts, are new. In (I) R1 is heterocyclic 6-membered pyridyl or N-oxy-pyridyl opt. subst. 1-6C-alkyl, alkoxy, -alkylthio, OH, NO₂, NH₂, halo, CN; R_w and R₃ are each H, 1-6C alkyl or together with attached C are 3-7C-carbocyclic; R₄ is CN, aminocarbonyl, alkyl- and dialkyl-aminocarbonyl, hydrazinocarbonyl, or the NH₂ gp. is opt. subst. formyl, alkylcarbonyl, CF₃CO, alkylsulphonyl, CF₃ sulphonyl, Phsulphonyl, 1-6C-mono- and di-alkylaminocarbonyl; X is bond, 1-4C alkylene, vinylene, NH, -CONH-; n is 0-5. Esp. cpds. include 5-(1-cyanocyclopentyl) -2-(4-pyridinyl)-benzimidazole.

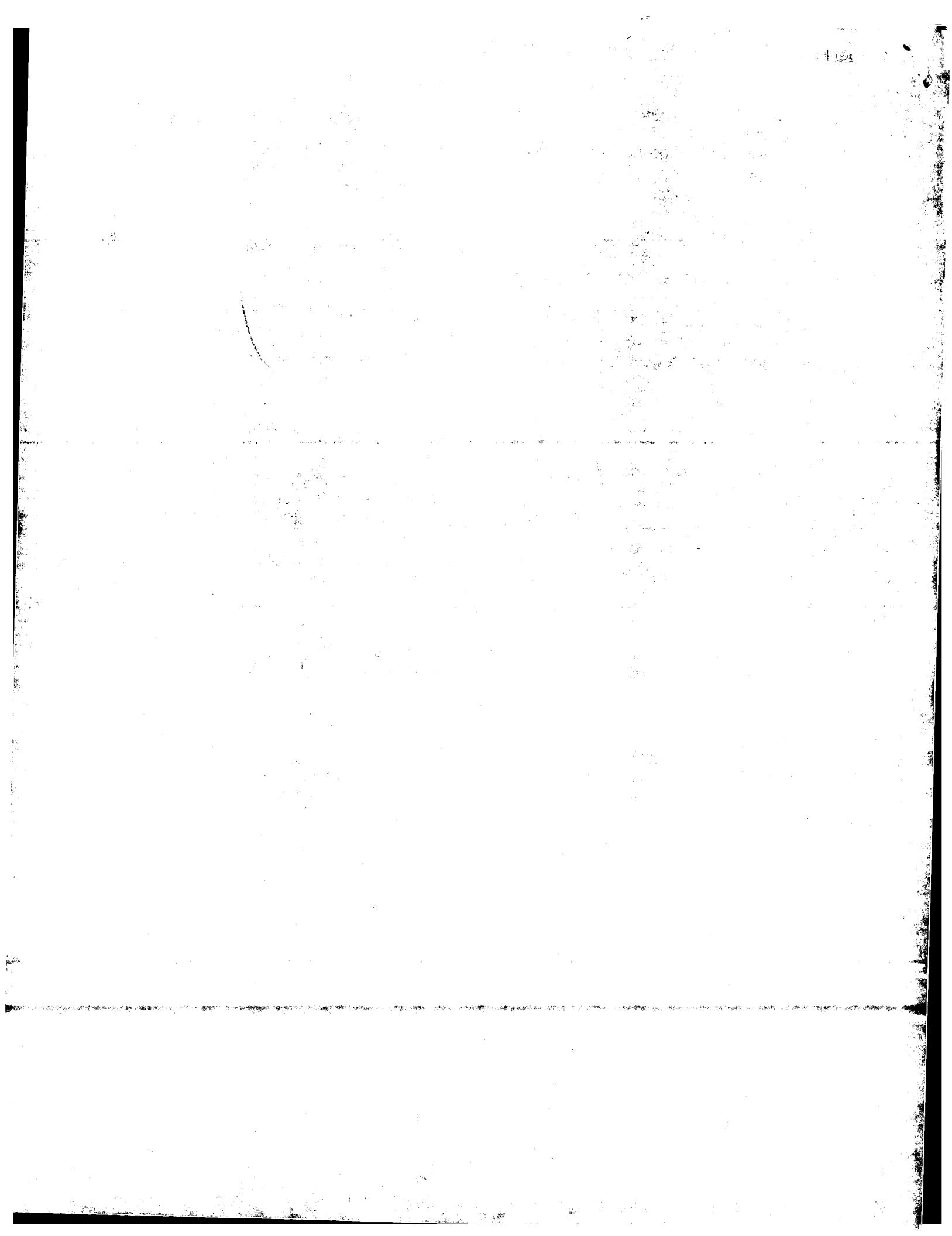
(I) may be prep'd. e.g. by redn. of a cpd. of formula (V).

USE - (I) increase contractility of heart muscle by increasing Ca-sensitivity and are used to lower blood pressure and improve microcirculation and thrombocyte function at dose 10-500 mg/75kg/day.

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 7479300



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(20) Offenlegungsschrift
(11) DE 3634066 A1

(51) Int. Cl. 4:
C07D 401/04

C 07 D 401/06
C 07 D 235/30
C 07 D 235/18
C 07 D 235/14
C 07 D 409/04
C 07 D 403/04
C 07 D 413/04
C 07 D 401/12
C 07 D 405/04
A 61 K 31/415
A 61 K 31/47

Berücksichtigungen:

(51) // (C07D 401/04,235:00)(C07D 409/04,333:00)C07D 235:00(C07D 403/04,235:00)C07D 239:00(C07D 403/04,237:00)
C07D 235:00 (C07D 413/04,235:00)C07D 285:10(C07D 413/04,235:00)C07D 285:06(C07D 405/04,235:00)
C07D 307:00(C07D 401/04,235:00) C07D 215:12(C07D 403/04,235:00)

(71) Anmelder:

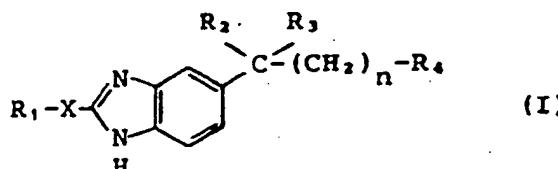
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

(72) Erfinder:

Saal, Wolfgang von der, Dr.rer.nat., 6930 Weinheim,
DE; Hölck, Jens-Peter, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 6800
Mannheim, DE; Mertens, Alfred, Dr.rer.nat., 6905
Schriesheim, DE; Müller-Beckmann, Bernd,
Dr.med.vet., 6718 Grünstadt, DE; Kling, Lothar, Dr.,
6800 Mannheim, DE

(54) Neue 5-Alkylbenzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel

Verbindungen der Formel I



in der
 R_1 einen gegebenenfalls substituierten Phenylring oder ei-
nen gegebenenfalls substituierten Heterocyclicus,
oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R_1 neben den
oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine
Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkinyl-, Halogen-
alkyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonyl al-
kyl-, Aminoalkyl-, eine cyclische Imino-, eine Hydroxy-, Mer-
capto-, Amino-, Alkymercaptopo-, Alkylcarbonylamino-, For-
mylamino-, Alkylsulfonylamino-, Formylaminoalkyl-, Alk-
oxycarbonylaminoalkyl- oder eine Alkylsulfonylaminoalkyl-
gruppe bedeutet,
 R_2 und R_3 gleich oder verschieden sein können und Wasser-
stoff oder Alkylgruppen bedeuten, oder R_2 und R_3 zusammen
mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen carbocy-
clischen Ring darstellen,
 R_4 eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dial-
kylaminocarbonyl-, Hydrazinocarbonyl- oder Aminogruppe

bedeutet, wobei die Hydrazinocarbonyl- oder die Amino-
gruppe gewünschtenfalls durch eine Formyl-, Alkylcarbo-
nyl-, Trifluormethyl-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylsul-
fonylgruppe substituiert sein kann,
 X eine Bindung, eine Alkylen-, die Vinylen- oder die Imino-
gruppe -NH- bedeutet,
und
 n einen Wert zwischen 0 und 5 annehmen kann,
deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Sal-
ze anorganischer oder organischer Säuren, Verfahren zu ih-
rer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltenden
Arzneimittel zur...

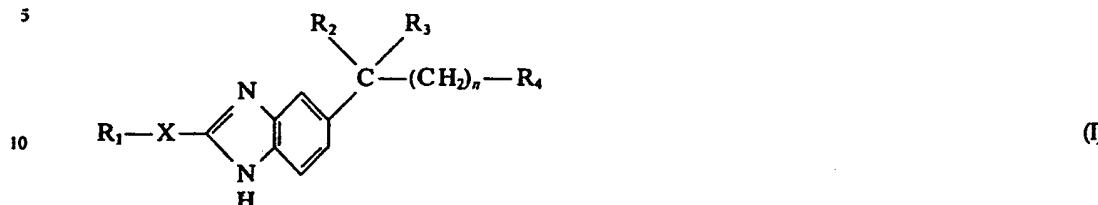
DE 3634066 A1

DE 3634066 A1

OS 36 34 066

Patentansprüche

1. Neue 5-Alkylbenzimidazole der Formel I

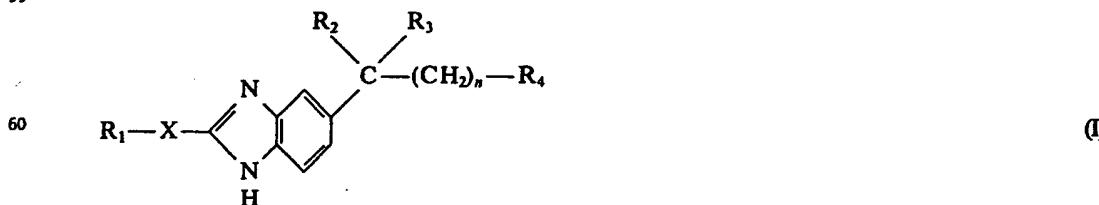


15 in welcher
R₁ einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt



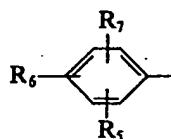
wobei R₅, R₆, R₇ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkansulfonyloxy-
 Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonyla-
 mino-, N-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfenylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl- oder Alkylsulfonyl-
 methylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substitu-
 ierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe
 substituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauer-
 stoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonyla-
 minogruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-,
 Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkoxy carbonyl-
 alkyloxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können,
 oder einen heterocyclischen Fünfring mit 1–4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit
 35 1–5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff,
 Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein
 Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere
 Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert oder
 mit einem Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können,
 oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R₁ neben den obengenannten Gruppen auch ein Wasser-
 stoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkinyl-, Halogenalkyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxy-
 alkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, eine cyclische Imino-, eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Alkyl-
 mercapto-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino-, Alkylsulfonylamino-, Formylaminoalkyl-, Alkoxy carbonyl-
 aminoalkyl- oder eine Alkylsulfonylaminoalkylgruppe bedeutet,
 R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder Alkylgruppen bedeuten, oder R₂ und
 R₃ zusammen mit dem C-Atom an das sie gebunden, sind einen carbocyclischen Ring darstellen,
 R₄ eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydrazinocarbonyl- oder
 Aminogruppe bedeutet, wobei die Hydrazinocarbonyl- oder die Aminogruppe gewünschtenfalls durch eine
 Formyl-, Alkylcarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe substituiert sein
 kann,
 50 X eine Bindung, eine Alkylen-, die Vinylen- oder die Iminogruppe -NH- bedeutet,
 und
 n einen Wert zwischen 0 bis 5 annehmen kann,
 deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer oder organischer Säuren.
 2. Verfahren zur Herstellung von 5-Alkylbenzimidazole der Formel I

Z. Verfahren zur Herstellung von 5-Alkylenbenzimidazolen der Formel I



65 in welcher
R₁ einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt

OS 36 34 066



5

wobei R_5 , R_6 , R_7 gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonylamino-, N-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfenylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylaminogruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxylalkyloxy-, Alkoxy carbonylalkyloxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können, oder einen heterocyclischen Fünfring mit 1–4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1–5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert oder mit einem Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R_1 neben den obengenannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkinyl-, Halogenalkyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, eine cyclische Imino-, eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Alkylmercapto-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino-, Alkylsulfonylamino-, Formylaminoalkyl-, Alkoxy carbonyl aminoalkyl- oder eine Alkylsulfonylaminoalkylgruppe bedeutet, R_2 und R_3 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder Alkylgruppen bedeuten, oder R_2 und R_3 zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen carbocyclischen Ring darstellen, R_4 eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydrazinocarbonyl- oder Aminogruppe bedeutet, wobei die Hydrazinocarbonyl- oder die Aminogruppe gewünschtenfalls durch eine Formyl-, Alkylcarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe substituiert sein kann, X eine Bindung, eine Alkylen-, die Vinylen- oder die Iminogruppe -NH- bedeutet, und n einen Wert zwischen 0 und 5 annehmen kann, deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer oder organischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Fall, daß R_1 die angegebene Bedeutung hat mit der Ausnahme, daß R_1 keine Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppe darstellen darf, wenn X eine Bindung bedeutet,

10

15

20

25

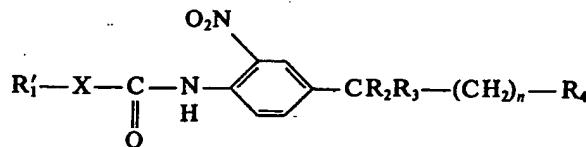
30

35

40

45

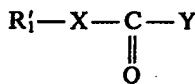
a) eine Verbindung der Formel V



in der R_2 , R_3 , R_4 , X und n die angegebene Bedeutung haben und R_1 die vorstehend angegebene Bedeutung von R_1 hat, reduziert und cyclisiert, oder

b) eine Verbindung der Formel IV, in der R_2 , R_3 , R_4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel VII.

55



in der R'_1 und X die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen und Y entweder ein Wasserstoffatom, die Hydroxygruppe oder eine leicht abspaltbare Gruppe bedeutet, umsetzt oder

c) für den Fall, daß X einen Valenzstrich und R_1 eine Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeuten, eine Verbindung der Formel VI

60

65

OS 36 34 066

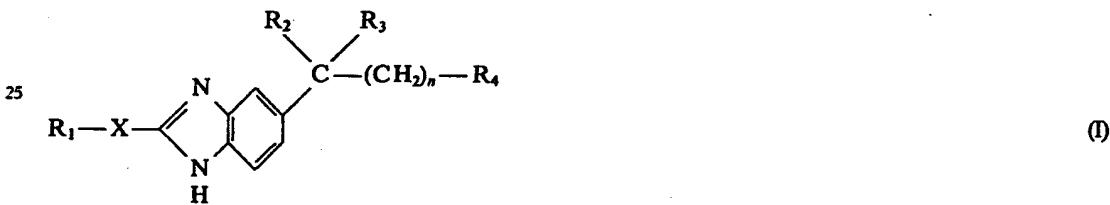


In der
 R_2, R_3, R_4 und n die angegebenen Bedeutungen haben und R_1 die vorstehend angeführte Bedeutung von
 R_1 besitzt, mit einer Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Iminogruppe enthaltenen Verbindung umsetzt
 und anschließend die erhaltenen Verbindungen der Formel I oder deren Tautomere gewünschtenfalls
 in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt und/oder in ein physiologisch verträgliches Salz
 einer anorganisch oder organischen Säure überführt.

- 15 3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 sowie üblich Hilfs- oder Trägerstoffe.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen.

Beschreibung

20 Die vorliegende Erfindung betrifft neue 5-Alkybenzimidazole der allgemeinen Formel I.



in welcher
R₁ einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt.



- 40 wobei R₅, R₆, R₇ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonylamino-, N-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder dialkylamino Gruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylaminogruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkoxy carbonylalkyloxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können,

45 50 oder einen heterocyclischen Fünfring mit 1–4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1–5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert oder mit einem

55 60 Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R₁ neben den obengenannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkinyl-, Halogenalkyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, eine cyclische Imino-, eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Alkylmercapto-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino-, Alkylsulfonylamino-, Formylaminoalkyl-, Alkoxy carbonyl aminoalkyl- oder eine Alkylsulfonylaminoalkylgruppe bedeutet,

R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder Alkylgruppen bedeuten, oder R₂ und R₃ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen carbocyclischen Ring darstellen, R₃ eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydrazinocarbonyl- oder Aminogruppe bedeutet, wobei die Hydrazinocarbonyl- oder die Aminogruppe gewünschtenfalls durch eine Formyl-, Alkylcarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe substituiert sein kann, X eine Bindung, eine Alkylen-, die Vinylen- oder die Iminogruppe -NH- bedeutet, und

65 n einen Wert zwischen 0 und 5 annehmen kann,

OS 36 34 066

deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze anorganischer oder organischer Säuren und Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Diese neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere bewirken sie an gehäuteten Herzmuskelfasern eine Steigerung der Ca^{2+} -Sensibilität und können damit Anwendung finden als Mittel zur Steigerung der Herzkraft. Weiterhin wirken sie blutdrucksenkend und/oder beeinflussen die Thrombozytenfunktion und verbessern die Mikrozirkulation.

Bedeutet R_1 einen Phenylring der allgemeinen Formel II so kann der Alkylteil der bei R_5 , R_6 und R_7 genannten Substituenten 1–5 Kohlenstoffatome enthalten, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome. Bevorzugt in diesem Sinne sind beispielsweise die Methansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, n-Propansulfonyloxy-, Isopropansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-, n-Propylsulfonylmethyl-, Methylsulfinylmethyl-, Ethylsulfinylmethyl-, Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-, n-Propylsulfonylmethyl-, Methansulfonylamino-, Ethansulfonylamino-, n-Propansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Methyl-methansulfonylamino-, N-Ethyl-methansulfonylamino-, N-Methyl-ethansulfonylamino-, N-Ethyl-ethansulfonylamino-, N-Isopropyl-ethansulfonylamino-, N-Methyl-n-propansulfonylamino-, N,n-Propyl-n-propansulfonylamino-, N-Methyl-trifluormethansulfonylamino-, N-Ethyl-trifluormethansulfonylamino-, N-Isopropyl-trifluormethansulfonylamino-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-Dimethylaminocarbonyl-, Di-n-propylaminocarbonyl-, N-Methyl-ethylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosulfonyl-, n-Propylaminosulfonyl-, n-Butylaminosulfonyl-, n-Pentylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Diethylaminosulfonyl-, Di-n-propylaminosulfonyl-, N-Methyl-isopropylaminosulfonyl-, Acetylarnino-, Propionylarnino-, Methylcarbonylarnino-, Ethylaminocarbonylarnino- oder Propylaminocarbonylarninogruppe, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-, Allyloxy-, 2-Butenyloxy-, 3-Butenyloxy-, 2-Pentenyloxy-, Propargyloxy-, 2-Butinyloxy-, 3-Butinyloxy-, Cyanmethoxy-, Cyanethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Methoxycarbonylethoxy-, Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe.

Bei Sulfonylgruppen, die durch cyclische Iminogruppen substituiert sein können, sind bevorzugt die Morpholio-, Pyrrolidino-, Piperidino- und Hexamethyleniminosulfonylgruppen.

Insbesondere sind bevorzugt für

R_5 Wasserstoff, eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylaminogruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morphinoligruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei jeder der vorstehend genannten Alkylteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Nitro-, Cyan- oder Alkylaminosulfonylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkyl-aminocarbonylaminogruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei jeder der vorgenannten Alkylteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe vorzugsweise mit 1–3 Kohlenstoffatomen, eine Cyanmethoxy- oder Methoxycarbonylmethoxygruppe, die Trifluormethylgruppe oder die 1-Imidazolylgruppe,

für R_6 Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder Dialkylaminogruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil oder ein Halogenatom und

für R_7 Wasserstoff oder die Methoxygruppe.

Der Phenytleil kann 1 bis 3 der genannten Substituenten tragen.

Bevorzugte monosubstituierte Phenylverbindungen sind die Hydroxycy-, C₁-C₃ Alkyl-, C₁-C₃ Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Amino-, C₁-C₃ Dialkylamino-, C₁-C₃ Alkylmercapto-, C₁-C₃ Alkylsulfinyl-, C₁-C₃ Alkylsulfonyl-, C₁-C₃ Alkylsulfonyloxy- und die 1-Imidazolyl-phenyle, wobei der Substituent in 2-, 3- oder 4-Stellung stehen kann.

Bevorzugte disubstituierte Phenyle enthalten als Substituenten eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylaminogruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morphinoligruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylaminosulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkyl-aminocarbonylaminogruppe, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Cyan-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Dialkylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl- oder eine 1-Imidazolylgruppe, wobei die beiden Substituenten gleich oder verschieden sein können und in 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Stellung bevorzugt jedoch in 2,4-, 2,5- und 3,4-Stellung stehen können und die vorgenannten Alkyreste, allein oder in Kombination mit anderen Resten, 1–3 C-Atome aufweisen können.

Bevorzugter trisubstituierter Phenylrest ist der 3,4,5-Trimethoxyphenylrest.

Bedeutet R_8 einen heterocyclischen Fünfring mit 1–4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1–5 Heteroatomen, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- oder Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und gegebenenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoff tragen können, so sind in diesem Sinne bevorzugt der Pyrrol-, Furan-, Thiophen-, Pyrazol-, Imidazol-, Thiazol-, Isothiazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Triazol-, Tetrazol-, Thiadiazol-, Oxadiazol-, Pyrazin-, N,N'-Dioxy-pyrazin-, Pyrimidin-, N,N'-Dioxy-pyrimidin-, Pyridazin-, Oxazin-, Thiazon-, Triazin-, Tetrazin-, Pyridyl- und N-Oxy-pyridylrest.

Alkyl-, Alkoxy- und Alkylmercapto-Substituenten in den heterocyclischen Fünf- und Sechsring können 1–6, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt ist der Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Methyl-

OS 36 34 066

mercapto- und Ethylmercaptoprest. Unter Halogen ist Fluor, Chlor und Brom, vorzugsweise Chlor zu verstehen.

Sind die heterocyclischen Fünf- und Sechsringe mit einem Phenylring kondensiert, so sind bevorzugt der Indol-, Indazol-, Benzimidazol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cinnolin-, Phthalazin-, Chinazolin-, Chinoxalin-, Benzofuran-, Benzothiophen-, Benzoxazol-, Benzisoxazol-, Benzothiazol- und der Benzothiazolrest.

- 5 Bedeutet X eine Bindung und R₁ einen Alkyl-, Alkenyl- oder Akinylrest, so sind darunter gerade oder verzweigte Ketten mit bis zu acht C-Atomen zu verstehen. Bevorzugt in diesem Sinne ist der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Vinyl-, Propenyl- und Propinylrest. Bedeutet X eine Bindung und R₁ einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest, so sind darunter Ringe mit drei bis sieben Gliedern zu verstehen. Bevorzugt in diesem Sinne ist der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclopentenyl- und Cyclohexenylrest. 10 Bedeutet X eine Bindung und R₁ einen Halogenalkyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Alkoxy carbonyl aminoalkyl-, Alkylsulfonyl aminoalkyl-, Alkylmercaptop- oder einen Alkylcarbonylamino rest, so können die Alkyl- oder Alkoxygruppen 1 bis 6 C-Atomen enthalten. Unter Halogen ist Fluor und Chlor, vorzugsweise Fluor zu verstehen.

Bevorzugt in diesem Sinne ist der Trifluormethyl-, Ethoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Carboxymethyl-, Carboxypropyl-, Carboxybutyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Methoxycarbonylethyl-, Methoxycarbonylpropyl-, Ethoxycarbonylmethyl-, Ethoxycarbonylethyl-, Ethoxycarbonylpropyl-, Propoxycarbonylethyl-, Aminomethyl-, Aminoethyl-, Aminopropyl-, Aminobutyl-, Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Propylmercapto-, Butylmercapto-, Acetyl amino-, Propionyl amino-, Butyloxycarbonyl amino-, Methylsulfonyl amino-, Formylaminopropyl-, Acetylaminopropyl-, Propionylaminopropyl- und der Methylsulfonylaminopropylrest. Bedeutet X eine Bindung und R₁ eine cyclische Iminogruppe, so sind darunter Ringe mit fünf oder sechs Gliedern zu verstehen. Bevorzugt in diesem Sinne sind der Pyrrolidin- und der Piperidinrest.

Bedeuten in der allgemeinen Formel I R₂ und R₃ Alkylgruppen, so sind darunter gerade oder verzweigte Alkylketten mit 1–6 C-Atomen zu verstehen. Bevorzugt in diesem Sinne sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl- und die Butylgruppe.

25 Bilden R₂ und R₃ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind einen carbocyclischen Ring, so sind darunter Ringe mit drei bis sieben Gliedern zu verstehen. Bevorzugt sind der Cyclopropan-, Cyclobutan-, Cyclopentan- und der Cyclohexanring.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R₄ eine Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkylcarbonyl amino- oder Alkylsulfonyl amino-, Alkylcarbonylhydrazinocarbonyl- oder Alkylsulfonylhydrazinocarbonylgruppe, so sind darunter geradkettige, verzweigte und cyclische Alkylgruppen mit 1–6 C-Atomen zu verstehen.

30 Bevorzugt in diesem Sinne ist die Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, Butylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Methyl-ethyl-amino carbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Cyclohexylmethyl-aminocarbonyl-, Acetyl amino-, Propionyl amino-, Butyloxycarbonyl amino-, Methylsulfonyl amino-, Ethylsulfonyl amino-, Propylsulfonyl amino- und die Acetylhydrazinocarbonylgruppe.

35 Bedeutet in der allgemeinen Formel I X eine Alkylengruppe, so sind darunter Alkylengruppen mit 1–4 C-Atomen zu verstehen. Bevorzugt in diesem Sinne ist die Methylen- und Ethylengruppe.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in der

R₁ den Phenylrest der allgemeinen Formel II bedeutet, in der

40 R₅ ein Wasserstoff, die Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methansulfonyl amino-, Trifluormethansulfonyl amino-, Methansulfonyl-methylamino-, Trifluormethansulfonyl-methylamino-, Methylsulfonylmethyl-, Methylsulfonylmethyl-, Methylsulfonylmethyl-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Acetyl amino-, Methylmercapto-, Methylsulfonyl-, Hydroxy-, Methyl-, Methoxy-, Propargyloxy-, Cyanmethoxy-, Methoxycarbonyl-methoxy-, Cyan-, Chlor-, Nitro-, Amino-, Dimethylamino-, 45 Trifluormethyl- oder die 1-Imidazolylgruppe,

R₆ Wasserstoff, die Methyl-, Methoxy-, Dimethylamino- oder Chlorgruppe bedeutet,

R₇ Wasserstoff oder die Methoxygruppe ist oder

R₈ den Pyrrol-, Furan-, Thiophen-, Pyrazol-, Imidazol-, Isothiazol-, thiazol-, Oxazol-, Triazol-, Tetrazol-, Thiadiazol-, Isoxazol-, Oxadiazol-, Pyridin-, N-Oxy-pyridin-, Pyrazin-, N,N'-Dioxy-pyrazin-, Pyrimidin-, N,N'-Dioxypyrimidin-, Pyridazin-, Oxazin-, Thiazin-, Triazin- oder Tetrazinrest darstellt, sowie deren Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylmercapto-, Ethylmercapto- und chlorsubstituierten Derivate, oder den Indol-, Indazol-, Chinolin- oder Isochinolinrest bedeutet,

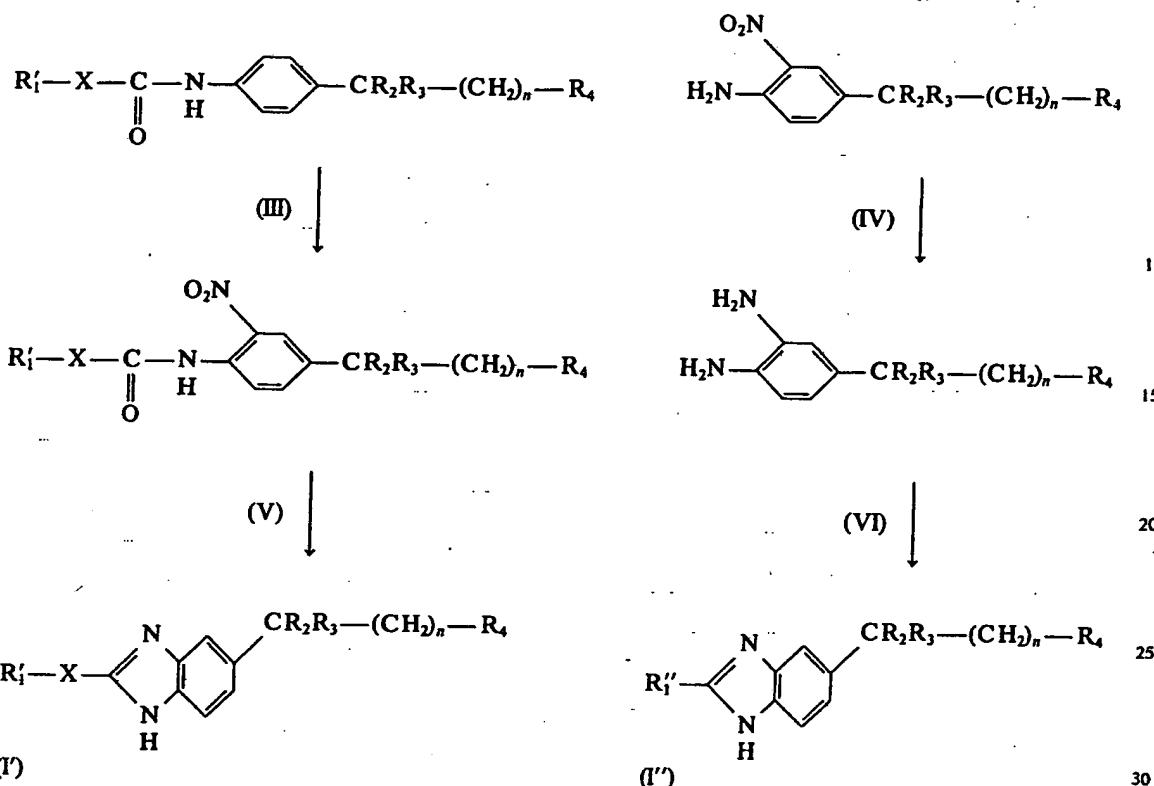
oder

55 R₁ für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, neben den genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Propenyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Methylmercapto-, Amino, Acetyl amino-, Formylaminogruppe bedeutet, R₂ und R₃ gleich sind und Methylgruppen bedeuten, oder R₂ und R₃ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopantanring bilden,

60 R₄ die Cyano-, Aminocarbonyl-, Amino-, Formylamino-, Acetyl amino-, Isopropionylamino- oder die Methylsulfonylaminogruppe bedeutet, X eine Bindung oder eine Methylengruppe darstellt und n den Wert 0 oder 1 annimmt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. 65 Besonders vorteilhaft sind die in folgendem Schema dargestellten Synthesewege.

OS 36 34 066



Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der $\text{X}, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ und n die angegebene Bedeutung besitzen und R'_1 , die oben für R_1 angegebenen Bedeutungen besitzt mit der Ausnahme, daß für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R'_1 nicht die Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeutet, werden hergestellt, in dem man entweder

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel V, in der $\text{R}'_1, \text{X}, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ und n die angegebenen Bedeutungen besitzen reduziert und zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I' cyclisiert, oder
- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI, in der $\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



in der R'_1 und X die angegebenen Bedeutungen besitzen und Y entweder ein Wasserstoffatom, die Hydroxygruppe oder eine leicht abspaltbare Gruppe bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I' umsetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I'', in der R''_1 die Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeutet und $\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, stellt man her, indem man

- c) Verbindungen der allgemeinen Formel VI, in der $\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ und n die angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Reagenzien umsetzt, die Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Iminogruppen übertragen, wie z. B. Phosgen, Thiophosgen, 1,1'-Carbonyldiimidazol, Chlorameisensäureester, Harnstoff oder Bromcyan.

Die nach den Verfahren a-c erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren Tautomer kann anschließend gewünschtenfalls in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel I' umgewandelt und/oder in ein physiologisch verträgliches Salz einer organischen oder anorganischen Säure überführt werden.

Die in Verfahren a genannte Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt. Dabei entstehen meist unmittelbar die cyclisierten Verbindungen der allgemeinen Formel I'.

Die Cyclisierung kann gewünschtenfalls vervollständigt werden, indem man nach der Reduktion vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Toluol, Chlor-

OS 36 34 066

benzol, Glycol, Ethylenglycoldimethylether, Sulfolan oder Dimethylformamid auf Temperaturen zwischen 50 und 220°C, vorzugsweise jedoch auf die Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid, Natriummethyлат oder Kalium-tert.-butylat erhitzt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

- Unter den in Verfahren b genannten Verbindungen der allgemeinen Formel VII versteht man Aldehyde, Carbonsäuren, Säurehalogenide wie Säurechloride, Carbonsäureester wie Methyl- und Ethylester und andere aktivierte Carbonsäurederivate sowie Anhydride.
- 5 10 Ist die Verbindung der allgemeinen Formel VII ein Aldehyd, so findet die Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI unter oxidierenden Bedingungen statt, vorzugsweise in alkoholischen Medium unter Erwärmung zum Rückfluß in Gegenwart von Luftsauerstoff und katalytischen Mengen Säure, wie Toluolsulfosäure, oder in Gegenwart von Luftsauerstoff und eines Katalysators wie Braunstein in saurem Milieu wie z. B. in Eisessig bei Raumtemperatur.

- 15 Ist die Verbindung der allgemeinen Formel VII eine Carbonsäure so findet die Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise in Polyphosphorsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 250°C, vorzugsweise zwischen 100 und 200°C statt.

- Ist die Verbindung der allgemeinen Formel VII ein Carbonsäurederivat, so findet die Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI in einem inertem Lösungsmittel, vorzugsweise in Methylenchlorid oder Pyridin statt. Zur Vervollständigung der Cyclisierung erhitzt man anschließend in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Glycol, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan oder Dimethylformamid auf Temperaturen zwischen 50 und 250°C, vorzugsweise jedoch auf die Siedetemperatur des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliummethyлат oder Kalium-tert.-butylat. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

- Die in Verfahren c beschriebenen Cyclisierungen der Verbindungen der allgemeinen Formel VI zu Verbindungen der allgemeinen Formel II" führt man vorzugsweise so aus, daß man in eine salzaure Lösung der Verbindungen der allgemeinen Formel VI Phosgen einleitet oder Thiophosgen zugibt und bei Raumtemperatur stehen läßt, oder die Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit Bromcyan oder Harnstoff ohne Lösungsmittel erhitzt, oder die Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit 1,1'-Carbonyldimidazol in einem inertem Lösungsmittel wie Dioxan zum Sieden erhitzt.

- 35 Die als Ausgangsmaterial benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der R₁, R₂, R₃, R₄ und n die angegebenen Bedeutungen besitzen, stellt man her

- a) durch Nitrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel III oder
 b) durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel VIII



- 45 in der R' und X die angegebenen Bedeutungen besitzen und Z die Hydroxygruppe oder einen leicht abspaltbaren Rest darstellt.

- Die als Ausgangsmaterial benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel VI, in der R₂, R₃, R₄ und n die angegebenen Bedeutungen besitzen, werden durch Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel IV erhalten.

50 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV sind literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren erhalten werden.

Die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu anderen Verbindungen der allgemeinen Formel I trifft zum Beispiel zu

- 55 a) für die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Amino-, Aminoalkyl- oder cyclische Iminogruppe darstellt, oder einen mit einer Aminogruppe substituierten heterocyclischen Fünf- oder Sechsring darstellt, oder einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt, in der ein oder mehrere der Substituenten R₅, R₆, R₇ eine Aminogruppe darstellen, und/oder in der R₄ eine Aminogruppe darstellt, mit Carbonsäure oder mit aktivierten Carbonsäurederivaten wie Anhydriden oder Säurehalogeniden zu Formylamino- oder Alkylcarbonylaminoerivaten. Umsetzungen mit Carbonsäuren führt man vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie z. B. Polyphosphorsäure oder eines mit Wasser ein azeotropes Gemisch bildenden Lösungsmittels wie Benzol oder Toluol durch. Umsetzungen mit aktivierten Carbonsäurederivaten werden vorzugsweise in inertem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Pyridin bei Temperaturen zwischen 0°C und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.
 b) für die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Amino-, Aminoalkyl- oder cyclische Iminogruppe darstellt, oder R₁ einen mit einer Aminogruppe substituierten heterocyclischen Fünf-

OS 36 34 066

oder Sechsring darstellt, wie er eingangs definiert ist, oder R₁ einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt, in welcher einer der Substituenten R₅, R₆, R₇ eine Amino-, N-Alkylamino- oder Hydroxygruppe darstellt, und/oder R₄ eine Aminogruppe darstellt, mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel IX

R₈ — SO₂OH

(IX)

5

in der R₈ eine Alkylgruppe mit 1—3 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe darstellt oder mit einem reaktionsfähigen Derivat hiervon, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher die besagten Amino-, Aminoalkyl-, cyclischen Imino-, N-Alkylamino- oder Hydroxygruppen sulfoniert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid, vorzugsweise jedoch mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel IX, z. B. mit deren Anhydrid oder Halogenid wie Methansulfonsäurechlorid oder Ethansulfonsäurechlorid, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

c) für die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Phenylgruppe der allgemeinen Formel II darstellt, wobei einer der Substituenten R₅, R₆, R₇ eine Alkylmercapto- oder Alkylsulfonylmethylgruppe mit 1—3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Phenylgruppe und einer der Substituenten R₅, R₆, R₇ eine Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe darstellt.

Diese Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen —80 und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfinylmethylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittel durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoësäure in Methylenchlorid oder Chloroform bei —20°C bis 60°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei —15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure, mit N-Brom-succinimid in Ethanol, mit tert-Butylhypochlorid in Methanol bei —80°C bis —30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei —70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfonylmethylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem bzw. mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure, oder m-Chlorperbenzoësäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

d) für die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Phenylgruppe der allgemeinem Formel II darstellt, wobei einer der Substituenten R₅, R₆, R₇ eine Carboxyl- oder Hydroxysulfonylgruppe darstellt, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer der Substituenten R₅, R₆ und R₇ eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Hydrazinogruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe darstellt. Dies geschieht durch Umsetzung mit Hydrazin oder einem Amin HNR₉R₁₀, wobei R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder C₁-C₅ Alkylgruppen bedeuten, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat hiervon. Vorteilhaft ist es, die Carboxylgruppe oder Hydroxysulfonylgruppe in ein reaktionsfähiges Derivat, z. B. in einen Ester oder ein Säurechlorid zu verwandeln und dann mit Hydrazin oder dem Amin HNR₉R₁₀ umzusetzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Ethanol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines die Hydrazino- oder Aminogruppe aktivierenden Mittels, z. B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen —25 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen —10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden, des weiteren kann während der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z. B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekularsieb abgetrennt werden. Besonders vorteilhaft wird jedoch die Umsetzung in einem entsprechenden Halogenid, z. B. dem Carbonäure- oder Sulfonsäurechlorid, und Hydrazin oder einem entsprechenden Amin, wobei diese gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, und bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt.

OS 36 34 066

Die eben erwähnten Reaktionsbedingungen treffen auch zu auf die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe bedeutet, aus Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₄ die Carboxylgruppe oder ein reaktionsfähiges Derivat hiervon bedeutet.

- 5 e) für die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt und einer der Substituenten R₅, R₆ oder R₇ die Cyangruppe darstellt und/oder in der R₄ die Cyangruppe darstellt, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R₁ einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt und einer der Substituenten R₅, R₆ oder R₇ eine Alkoxy carbonylgruppe-, eine Aminocarbonylgruppe oder eine Carboxylgruppe bedeutet, und/oder in der R₄ eine Aminocarbonylgruppe darstellt.
- 10 Diese Alkoholyse und/oder Hydrolyse wird entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trichloressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Ethanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemischens, durchgeführt.
- 15 f) für die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₄ die Cyano- oder Aminocarbonylgruppe bedeutet zu solchen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine Aminogruppe bedeutet. Bei dieser Reduktion erhöht sich der Wert von n auf n + 1.
- 20 Diese Reduktion führt man in inerten Lösungsmitteln mittels Lithiummalanat, Natriumborhydrid in Gegenwart von Koboltchlorid, mit Boran oder durch katalytische Hydrierung bei erhöhten Temperaturen und Drücken aus.
- 25 g) für die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R₁ einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt, in der einer der Substituenten R₅, R₆ oder R₇ eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeutet, oder in welcher R₁ einen mit einer Hydroxy- oder Mercaptogruppe substituierten heterocyclischen Ring darstellt oder in der X eine Bindung darstellt und R₁ eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeutet. Dabei entstehen die entsprechenden Alkylmercapto- oder Alkoxyverbindungen.
- 30 Die Reaktionen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und +100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid und eines Alkylierungsmittels wie Alkylhalogeniden oder Alkylsulfaten durchgeführt.
- 35 h) für die Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R₁ einen Pyridinring darstellt, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ den Piperidinring bedeutet. Diese Reduktionen führt man vorzugsweise in alkoholischen Medium in Gegenwart eines Katalysators wie Platin oder Palladium mittels Wasserstoff bei Normaldruck oder leicht erhöhtem Druck und einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 60°C.
- 40 i) für die Hydrierung einer Vinylverbindung (X = -CH = CH-) in eine entsprechende Ethylverbindung (X = -CH₂-CH₂-). Die Hydrierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Ethanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid zweckmäßig mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle durchgeführt.
- 45 k) für die Oxidation eines Fünf- oder Sechsringes mit einem oder mehreren Stickstoffatomen zu den entsprechenden N-Oxiden. Die Oxidation wird zweckmäßig mit einem oder mehreren Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20-100°C oder in Aceton bei 0-60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoësäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I anschließend gewünschtenfalls in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt werden.

50 Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überlegene pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere erhöhen sie die Ca²⁺-Sensitivität gehäuteter Herzmuskelfasern und können daher Anwendung finden als Mittel zur Steigerung der Herzkraft. Weiterhin wirken sie blutdrucksenkend und/oder beeinflussen die Thrombozytenfunktion und verbessern die Mikrozirkulation.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdi-

OS 36 34 066

sperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10—500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2—3mal pro Tag 1—2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5—200 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch 1mal pro Tag 1—2 Tabletten mit 10—500 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1—8mal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei Mengen von 5—200 mg/Tag normalerweise ausreichen.

Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden und deren Tautomere

5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-Methyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-Trifluormethyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	15
2-Ethyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-n-Propyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-i-Propyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-Hexyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-i-Propenyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	20
2-Cyclohexyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(1-Cyclopentenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(2-Carboxyethyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-Methoxymethyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(3-Formylamino-propyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	25
2-tert.Butyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(1-Propinyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-Cyclopropyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-Hydroxy-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-Amino-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	30
2-Mercapto-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-Methylmercapto-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(1-Propenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(2-Piperidinyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	35
2-(3-Piperidinyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(3-Thienyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(2-Thienyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(2-Furyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(2-Pyrrolyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	40
2-(4-Imidazolyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(5-Pyrazolyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(1,2,4-Triazol-3-yl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(1,2,5-Thiadiazol-3-yl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(1,2,3-Thiadiazol-5-yl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	45
2-(1,2,3-Thiadiazol-4-yl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-Pyrazinyl-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(5-Pyrimidinyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(5-Pyridazinyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	50
2-(2-Thienyl-methyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(4-Isothiazolyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(2-Thienylmethyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(2-Hydroxy-pyrimidin-5-yl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(3-Hydroxy-pyridazin-6-yl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(5-Methylpyrazol-3-yl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	55
2-(2-Methyl-isoxazol-4-yl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(5-Carboxy-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(5-Methoxycarbonyl-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(5-Methylmercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(3-Chinolinyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	60
2-(2-Indolinyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(4-Pyridinylamino)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(3-Pyridinylamino)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(4-Methoxyphenylamino)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(4-Chlorophenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(4-Imidazolylphenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	65
2-(4-Hydroxyphenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	
2-(4-Methylphenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol	

OS 36 34 066

- 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-5-(2-formylaminomethylprop-2-yl)benzimidazol
 2-(2-Methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 5 2-(2-Methoxy-4-carboxy-phenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(2-Methoxy-4-ethoxycarbonyl-phenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(2-Methoxy-4-aminocarbonyl-phenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(2-Methoxy-4-cyano-phenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 10 2-(2-Methoxy-4-chlor-phenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(2-Phenyl-vinyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(4-Dimethylaminophenyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(4-Trifluormethyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(4-Phenylethyl)-5-(2-formylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 15 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(2-methylsulfonylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(2-trifluormethylsulfonylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(4-Pyridinyl)-5-(2-trifluormethylsulfonylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(2-ethylsulfonylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(4-Pyridinyl)-5-(2-ethylsulfonylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 20 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(2-propylsulfonylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(4-Pyridinyl)-5-(2-propylsulfonylaminomethyl-prop-2-yl)benzimidazol
 2-(4-Pyridinyl)-5-(1-methylsulfonylaminomethyl-cyclopentyl)benzimidazol
 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(1-methylsulfonylaminomethyl-cyclopentyl)benzimidazol
 25 2-(4-Pyridinyl)-5-[2-(N-cyclohexyl-N-methyl-aminocarbonyl)-prop-2-yl]benzimidazol
 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(3-formylaminomethyl-pent-3-yl)benzimidazol
 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(1-formylaminomethyl-propyl)benzimidazol
 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(1-formylaminomethyl-ethyl)benzimidazol
 30 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-formylamino-2-methyl-2-butyl)benzimidazol
 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-formylamino-2-methyl-2-pentyl)benzimidazol

Beispiel 1

5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazol

- 35 a) 63,7 g 4-(2-Cyano-prop-2-yl)anilin in 1 L Toluol versetzte man mit 50 ml Essigsäureanhydrid. Nach 30 min kühlte man auf Raumtemperatur ab, rührte mit Natriumbicarbonatlösung durch, trennte die organische Phase ab und engte i. Vak. zur Trockene ein. Den Rückstand nahm man in Toluol auf, saugte die Kristalle ab und trocknete an der Luft. Man erhielt 73,6 g (91%) 4-(2-Cyano-prop-2-yl)acetanilid mit dem Schmp. 113–114°C.
 b) 84,3 g 4-(2-Cyano-prop-2-yl)acetanilid hydrierte man in 400 ml Ethanol in Gegenwart von 300 ml flüssigem Ammoniak und 5 g Raney-Nickel bei 90°C und 50 bar Wasserstoffdruck sechs Stunden bei 90°C. Nach Absaugen des Katalysators und eindampfen des Filtrats erhielt man nach Kristallisation aus Toluol 72,5 g (84%) 4-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)acetanilid als farblose Kristalle mit dem Schmp. 97–101°C.
 c) Zu 72,5 g 4-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)acetanilid in 400 ml Dichlormethan tropft man unter Eiskühlung 36,5 ml Essigsäureanhydrid. Anschließend rührte man eine Stunde bei Raumtemperatur, engte i. Vak. ein, digerierte mit Essigester, saugte ab und wusch mit Essigester. Man erhielt 82,0 g (94%) N,N'-Diacetyl-4-(2-aminomethyl-prop-2-yl)anilin als farblose Kristalle mit dem Schmp. 171–172°C.
 d) Zu 125 g N,N'-Diacetyl-4-(2-aminomethyl-prop-2-yl)anilin in 315 ml konz. Schwefelsäure tropfte man bei 0°C eine Mischung aus 39 ml 65% Salpetersäure ($d = 1,4$) und 59 ml konz. Schwefelsäure. Man rührte noch 30 min bei Raumtemperatur, goß auf Eis und extrahierte mit Dichlormethan. Die organische Phase schüttelte man mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung und engte die organische Phase i. Vak. ein. Den zähnen Rückstand nahm man in 200 ml Essigester auf, setzte bis zur beginnenden Trübung Ether zu und ließ kristallisieren. Man saugte ab, wusch mit Essigester/Ether (2 : 1) und erhielt 122 g (83%) N,N'-Diacetyl-4-(2-aminomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-anilin als schwach gelbe Kristalle mit dem Schmp. 138–139°C.
 e) Zu 25 g Kaliumhydroxid in 1 L Methanol gab man 122 g N,N'-Diacetyl-4-(2-aminomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-anilin und rührte eine Stunde bei Raumtemperatur. Man neutralisierte mit Essigsäure, engte i. Vak. zur Trockene ein, digerierte mit Wasser, saugte die Kristalle ab, wusch mit Wasser nach und trocknete an der Luft. Man erhielt 101 g (97%) 4-(2-Acetamidomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-anilin als gelbe Kristalle mit dem Schmp. 132–134°C.
 f) 12,5 g 4-(2-Acetamidomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-anilin hydrierte man in Gegenwart von 1 g 10% Palladium auf Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur. Nachdem 3,6 L Wasserstoff aufgenommen waren, saugte man den Katalysator ab und engte das Filtrat i. Vak. ein. Man erhielt 11 g (100%) 4-(2-Acetamidomethyl-prop-2-yl)-1,2-diaminobenzol als bräunliches Öl, welches man ohne weitere Reinigung einsetzte.
 g) Zu 22,1 g 4-(2-Acetamidomethyl-prop-2-yl)-1,2-diaminobenzol und 42 ml Triethylamin in 500 ml Dichlormethan gab man unter Kühlung mit Eiswasser 27 g Isonicotinsäurechlorid-Hydrochlorid. Man rührte bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung des Diamins (Dünnschicht-Chromatographie, Kieselgel, Dichlormethan: methanol. Ammoniak = 10 : 1). Man schüttelte mit Wasser, trennte die organische Phase ab und engte i. Vak. zur Trockene ein. Den Rückstand (24,3 g) nahm man in 200 ml Ethanol auf, versetzte mit

OS 36 34 066

60 ml konz. Salzsäure und erhitzte drei Tage unter Rückfluß zum Sieden.

Man engte i. Vak. zur Trockene ein, digerierte den Rückstand mit wäßriger Ammoniaklösung bei pH = 6, gab 50 ml Dichlormethan zu, saugte ab und wusch mit Eiswasser und Dichlormethan nach. Man erhielt 14,1 g farblose Kristalle, die man säulenchromatographisch reinigte. (Säule: Durchmesser 6 cm. Länge 40 cm, gefüllt mit 1 L Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan : methanol. Ammoniak = 15 : 1.) Nach Vereinigung entsprechender Fraktionen, Entfernung des Laufmittels i. Vak. und anreiben mit Essigester erhielt man 9,2 g der Titelverbindung als farblose Kristalle mit dem Schmp. 199–202°C. 2,7 g davon kristallisierte man aus Dioxan um und erhielt 2,3 g farblose Kristalle mit dem Schmp. 203–204°C.

Beispiel 2

10

5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazol

9,1 g 5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazol löste man in 10 ml Ameisensäure und engte i. Vak. ein. Den Rückstand erhitzte man 2 Stunden mit 100 ml Toluol am Wasserabscheider zum Sieden. Man engte i. Vak. zur Trockene ein, nahme den Rückstand in einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (5 : 2) auf, versetzte mit wäßrigem Ammoniak und rieb bis zur Kristallisation an. Man saugte ab und wusch mit Wasser und Dichlormethan nach. Man erhielt 9,4 g farblose Kristalle, die man aus Wasser/Ethanol (2 : 1) umkristallisierte. Man erhielt 8,7 g (86%) der Titelverbindung, der pro Mol noch $\frac{1}{2}$ Mol Wasser anhaftete. Die Verbindung schmilzt bei 115–121°C unter Abgabe des Kristallwassers, kristallisiert erneut, um dann bei 227–228°C erneut zu schmelzen.

15

20

Beispiel 3

Durch Umsetzung des in Beispiel 1 f dargestellten 4-(2-Acetamidomethyl-prop-2-yl)-1,2-diaminobenzols mit den genannten Säurechloriden nach der Vorschrift in Beispiel 1 g erhielt man die folgenden Verbindungen:

25

- durch Umsetzung mit 2-Pyridincarbonylchlorid erhielt man 5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(2-pyridinyl)benzimidazol in 87% Ausbeute als Öl.
- durch Umsetzung mit 4-Pyridylessigsäurechlorid erhielt man 5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl-methyl)benzimidazol in 91% Ausbeute.
- durch Umsetzung mit 4-Chinolincarbonylchlorid erhielt man 5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-chinoliny)benzimidazol in 72% Ausbeute.
- durch Umsetzung mit 6-Chlornicotinsäurechlorid erhielt man 5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)benzimidazol in 84% Ausbeute.
- durch Umsetzung mit 2-Chlor-6-methyl-nicotinsäurechlorid erhielt man 5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(2-hydroxy-6-methyl-pyridin-3-yl)benzimidazol in 35% Ausbeute.

30

35

40

Beispiel 4

Die in Beispiel 3 erhaltenen Amine formylierte man analog der Vorschrift in Beispiel 2 und erhielt

45

- aus 10,2 g des in Beispiel 3 a hergestellten Amins nach Versetzen mit 10 g N-Cyclohexylsulfamidsäure in Essigester in 60% Ausbeute 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazol als Cyclamat mit einem Schmp. 170°C (Zers.) nach Kristallisation aus Wasser.
- aus 3,2 g des in Beispiel 3 b hergestellten Amins 1,9 g 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl-methyl)benzimidazol als beige Kristalle mit dem Schmp. 141–148°C, die man zur Reinigung in wasserge-sättigtem Essigester löste, von geringen unlöslichen Bestandteilen absaugte und am Wasserabscheider zum Sieden erhitzte. Nach Abkühlen erhielt man so 1,2 g (34%) beige Kristalle mit dem Schmp. 153–156°C.
- aus 14,5 g des in Beispiel 3 c hergestellten Amins 10,0 g 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-chinoliny)benzimidazol als farblose Kristalle mit dem Schmp. 183–185°C, welches man zur Reinigung aus der Hülse durch wenig Kieselgel mit 200 ml Aceton extrahierte. Man erhielt so 7,6 g (48%) farblose Kristalle mit dem Schmp. 186–189°C.
- aus 10,5 g des in Beispiel 3 d hergestellten Amins 5,6 g (49%) 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)benzimidazol nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser/Ethanol als farblose Kristalle mit dem Schmp. 211–215°C.
- aus 4,4 g des in Beispiel 3 e hergestellten Amins 4,5 g 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(2-hydroxy-6-methyl-pyridin-3-yl)benzimidazol, das als Öl anfiel.

50

55

60

Beispiel 5

5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(3-pyridinyl)benzimidazol

- 6,3 g 4-(2-Acetamidomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-anilin, dessen Herstellung in Beispiel 1 e beschrieben ist, legte man in 50 ml trockenem Pyridin vor, kühlte mit Eiswasser und trug portionsweise 4,9 g Nicotinsäure-chlorid-Hydrochlorid ein, wobei die Temperatur unterhalb +15°C gehalten wurde. Nach zwei Stunden Röhren bei Raumtemperatur verdünnte man mit Eiswasser auf das dreifache Volumen, saugte die Kristalle ab und wusch mit Wasser. Man erhielt 8,2 g (96%) 4-(2-Acetamidomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-1-nicotinoyla-

65

OS 36 34 066

minobenzol als schwach gelbe Kristalle mit dem Schmp. 194–196°C.

b) 8,2 g 4-(2-Aacetamidomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-1-nicotinoylamino-benzol hydrierte man in 100 ml Methanol in Gegenwart von 0,8 g 10% Palladium auf Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur. Nachdem 1,5 L Wasserstoff aufgenommen waren, filtrierte man und engte das Filtrat i. Vak. ein. Den Rückstand (7,8 g) versetzte man mit 100 ml Ethanol und 30 ml konz. Salzsäure und erhitzte drei Tage unter Rückfluß zum Sieden.

Man engte i. Vak. ein, nahm den Rückstand in wenig Wasser auf und stellte mit Natronlauge alkalisch. Man extrahierte mit einer Mischung Dichlormethan : Methanol = 10 : 1, trocknete die organische Phase, filtrierte und engte i. Vak. ein. Man erhielt 4,4 g (69%) der Titelverbindung als spröde Masse.

10

Beispiel 6

4-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)benzimidazol

15 Durch Umsetzung von 10,0 g 4-(2-Aacetamidomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-anilin, dessen Darstellung in Beispiel 1 e beschrieben ist, mit 7,5 g Anissäurechlorid analog der Vorschrift in Beispiel 5 a erhielt man 14,3 g (93%) 4-(2-Aacetamidomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-1-(4-methoxyphenylcarbonylamino)benzol mit dem Schmp. 124–126°C als gelbe Kristalle. Daraus erhielt man analog der Vorschrift in Beispiel 5 b die Titelverbindung in 98% Ausbeute mit einem Schmp. von 328–331°C als Hydrochlorid.

20

Beispiel 7

Die in Beispiel 5 und 6 erhaltenen Amine formylierte man analog dem Beispiel 2 und erhielt

- 25 a) aus 4,4 g des in Beispiel 5 hergestellten Amins 2,2 g (45%) 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(3-pyridinyl)benzimidazol als harten Schaum mit einem Schmelzintervall von 60–120°C.
 b) aus 11,8 g des Hydrochlorids des in Beispiel 6 hergestellten Amins 9,8 g 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)benzimidazol als farblose Kristalle mit dem Schmp. 165–170°C, die man zur Reinigung in heißem Aceton löste und Essigester bis zur beginnenden Trübung zugab. Man erhielt 6,1 g (47%) farblose Kristalle mit dem Schmp. 167–169°C.

30

Beispiel 8

5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-benzyl-benzimidazol

35

a) 115 g 4-(2-Cyano-prop-2-yl)-1-nitro-benzol in 600 ml Ethanol hydrierte man in Gegenwart von 500 ml flüssigem Ammoniak und 5 Löffeln Raney-Nickel bei einem Druck von 120 bar Wasserstoff und einer Temperatur von 90°C sechs Stunden. Man saugte ab, engte i. Vak. ein und erhielt 96 g 4-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)anilin als Öl.

40

b) Zu 109 ml Essigsäureanhydrid tropfte man 55 ml Ameisensäure, erwärmt 15 min auf 50°C und kühlte auf Raumtemperatur ab. Diese Lösung tropfte man zu 72,3 g 4-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)anilin in 1 L Dichlormethan unter Rühren und Eiskühlung. Man rührte 30 min bei Raumtemperatur, versetzte mit Natriumcarbonatlösung, trennte die organische Phase ab und engte i. Vak. ein. Den Rückstand nahm man in Dichlormethan auf, saugte die Kristalle ab und wusch nach. Man erhielt 43,7 g (45%) N,N'-Diformyl-4-(aminomethyl-prop-2-yl)anilin mit dem Schmp. 138–140°C als farblose Kristalle.

45

c) In 195 ml 96% Salpetersäure ($d = 1,5$) trug man unter Röhren und Kühlen portionsweise 43,0 g N,N'-Diformyl-4-(aminomethyl-prop-2-yl)anilin so ein, daß die Temperatur bei 0°C gehalten wird. Man rührte nach 30 min bei dieser Temperatur, goß auf 1,5 kg Eis, neutralisierte sofort durch Zugabe von 400 Kaliumcarbonat in 2 L Wasser und extrahierte mit einer Mischung aus Dichlormethan : Methanol = 20 : 1. Die organische Phase trocknete man mit Magnesiumsulfat, filtrierte und engte i. Vak. ein. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch (2 L Kieselgel, Essigester als Laufmittel). Man erhielt nach Vereinigung entsprechender Fraktionen und Entfernung des Laufmittels i. Vak. 9,3 g (18%) N,N'-Diformyl-4-(2-aminomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-anilin als gelbe Kristalle mit dem Schmp. 90–95°C.

50

d) 40 ml Methanol sättigte man bei 20°C mit Ammoniak und löste darin 9,3 g N,N'-Diformyl-4-(2-aminomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-anilin. Nach zwanzig Stunden engte man i. Vak. ein, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und schüttelte zweimal mit Wasser aus. Man trocknete die organische Phase, filtrierte und engte i. Vak. ein. Man erhielt 9,2 g gelbe Kristalle. Eine Probe davon kristallisierte man aus Toluol/Essigester 2 : 1 um und erhielt 4-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-anilin mit dem Schmp. 113–115°C.

55

e) Zu 4,6 g 4-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-anilin in 20 ml absolutem Pyridin tropfte man unter Kühlung mit Eiswasser 3,3 g Phenacylchlorid. Man rührte eine Stunde bei Raumtemperatur, gab Dichlormethan und Eis zu, säuerzte mit Salzsäure bis pH = 1 an, trennte die organische Phase ab und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch (Durchmesser 6 cm, Länge 40 cm, gefüllt mit 800 ml Kieselgel. Laufmittel : Essigester). Entsprechende Fraktionen wurden vereinigt und das Laufmittel i. Vak. entfernt.

60

f) Den Rückstand (5,3 g, 77%) hydrierte man in 100 ml Methanol in Gegenwart von 0,5 g 10% Palladium auf Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur. Nachdem 950 ml Wasserstoff aufgenommen waren, saugte man ab und engte das Filtrat i. Vak. ein. Den Rückstand (4,6 g) erhitzte man in 100 ml Ethanol und 10 ml konz. Salzsäure eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden. Man engte i. Vak. ein, stellte den Rückstand mit

OS 36 34 066

wässriger Ammoniaklösung alkalisch und extrahierte mit Dichlormethan. Man trocknete die organische Phase, filtrierte und engte i. Vak. ein. Man erhielt 4,1 g der Titelverbindung (42%).

Beispiel 9

Aus 4,2 g 4-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-nitroanilin, dargestellt in Beispiel 8 d, erhielt man durch Umsetzung mit 2-Methoxy-5-methylmercapto-benzoësäurechlorid (4,2 g) analog dem Beispiel 8 e 4,9 g (66%) 4-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-nitro-1-(2-methoxy-5-methylmercapto-benzoylamino)benzol als gelbliche Kristalle mit dem Schmp. 151–157°C. Durch weitere Umsetzung analog dem Beispiel 8 e erhielt man darauf 4,0 g (98%) 5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(2-methoxy-5-methylmercapto-phenyl)benzimidazol.

5

10

Beispiel 10

Die in Beispiel 8 und 9 erhaltenen Amine formylierte man analog dem Beispiel 2 und erhielt

15

- a) aus 4,1 g des in Beispiel 8 erhaltenen Amins 2,7 g 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-benzyl-benzimidazol mit dem Schmp. 120–127°C, welches man aus Aceton mit Bleicherdebehandlung umkristallisierte und so 1,7 g (38%) farblose Kristalle mit Schmp. 128–130°C erhielt.
- b) aus 4,4 g des in Beispiel 9 erhaltenen Amins 4,7 g 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(2-methoxy-5-methylmercapto-phenyl)benzimidazol mit dem Schmp. 182–185°C.

20

Beispiel 11

5-(1-Aminomethyl-cyclopentyl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazol

25

- a) Analog dem Beispiel 8 a erhielt man aus 23 g 4-(1-Cyano-cyclopentyl)-1-nitro-benzol 18,7 g (93%) 4-(1-Aminomethyl-cyclopentyl)anilin als gelbliches Öl.
- b) Darauf erhielt man analog dem Beispiel 1 c 20,3 g (75%) N,N'-Diacetyl-4-(1-aminomethyl-cyclopentyl)anilin als farblose Kristalle mit dem Schmp. 152–153°C.
- c) Daraus erhielt man analog dem Beispiel 1 d 17,5 g (74%) N,N'-Diacetyl-4-(1-aminomethyl-cyclopentyl)-2-nitro-anilin als gelbliche Kristalle mit dem Schmp. 154–156°C.
- d) Daraus erhielt man analog dem Beispiel 1 e 14,2 g (93%) 4-(1-Acetylaminomethyl-cyclopentyl)-2-nitro-anilin als gelbe Kristalle mit dem Schmp. 129–133°C.
- e) Aus 7,2 g dieser Substanz und 6,1 g Isonicotinoylchlorid-Hydrochlorid erhielt man analog dem Beispiel 8 e 8,2 g (83%) 4-(1-Acetylaminomethyl-cyclopentyl)-2-nitro-1-isonicotinoylamino-benzol mit dem Schmp. 158–160°C und durch weitere Umsetzung analog Beispiel 8 e 5,0 g (81%) der Titelverbindung als gelbliches Öl.

30

35

Beispiel 12

Das in Beispiel 11 erhaltene Amin formylierte man analog dem Beispiel 2 und erhielt 5,0 g 5-(1-Formylamino-methylcyclopentyl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazol mit dem Schmp. 214–217°C, welches man aus Dioxan : Wasser = 2 : 1 umkristallisierte und 2,9 g (54%) gelbe Kristalle mit dem Schmp. 215–217°C erhielt.

40

45

Beispiel 13

5-(1-Cyano-cyclopentyl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazol

45

- a) 45,0 g 4-(1-Cyano-cyclopentyl)-1-nitro-benzol hydrierte man in 700 ml Methanol in Gegenwart von 2 g 10% Palladium auf Aktivkohle. Man filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 36,3 g (94%) 4-(1-Cyano-cyclopentyl)anilin als gelbliche Kristalle mit dem Schmp. 83–86°C.
- b) 36,3 g 4-(1-Cyano-cyclopentyl)anilin in 400 ml Toluol versetzte man mit 21 ml Essigsäureanhydrid. Nach 40 min kühlte man auf Raumtemperatur ab, rührte mit Natriumbicarbonatlösung durch, trennte die organische Phase ab, trocknete mit Natriumsulfat, filtrierte und engte das Filtrat i. Vak. ein. Den Rückstand digerierte man mit wenig kaltem Toluol, saugte ab und erhielt 35,3 g (79%) 4-(1-Cyano-cyclopentyl)acetanilid mit dem Schmp. 111–113°C.
- c) Zu einer klaren Lösung von 35,3 g 4-(1-Cyano-cyclopentyl)acetanilid in 95 ml konz. Schwefelsäure tropfte man bei 0°C eine Mischung aus 7 ml 65% Salpetersäure ($d = 1,4$) und 17 ml konz. Schwefelsäure. Man rührte nach 30 min bei Raumtemperatur, goß die Lösung auf Eis, extrahierte mit Dichlormethan, saugte ungelöste Bestandteile ab, extrahierte die organische Phase mit Natriumbicarbonatlösung, trocknete die organische Phase mit Natriumsulfat, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch (Länge 50 cm, Durchmesser 6,5 cm; Kieselgel, Laufmittel : Dichlormethan) und erhielt 10,5 g (29%) 4-(1-Cyano-cyclopentyl)-2-nitro-anilin als gelbe Kristalle mit dem Schmp. 125–128°C.
- d) 10,5 g 4-(1-Cyano-cyclopentyl)-2-nitro-anilin hydrierte man in 180 ml Methanol in Gegenwart von 0,5 g 10% Palladium auf Aktivkohle bei Normaldruck und Raumtemperatur. Nachdem 3,1 L Wasserstoff aufgenommen waren saugte man ab und engte das Filtrat i. Vak. ein. Man erhielt 9,1 g (100%) 4-(1-Cyano-cyclopentyl)-1,2-diaminobenzol als gelbes Öl.

50

55

60

65

OS 36 34 066

e) Analog der Vorschrift in Beispiel 1 g setzte man 4,5 g 4-(1-Cyano-cyclopentyl)-1,2-diaminobenzol mit 6,0 g Isonicotinsäurechlorid-Hydrochlorid um und erhielt 5,7 g der Titelverbindung als HCl-Salz, welches man zweimal aus Ethanol umkristallisierte. Die so gereinigte Verbindung (4,5 g, 58%) mit dem Schmp. 209–210°C (Zers.) enthält pro Mol Base 1,5 ml HCl.

5

Beispiel 14

Analog der Vorschrift in Beispiel 1 g setzte man 4,5 g des in Beispiel 13 d dargestellten 4-(1-Cyanocyclopentyl)-1,2-diaminobenzols mit 5,7 g Anissäurechlorid um und erhielt 4,8 g 5-(1-Cyano-cyclopentyl)-2-(4-methoxyphenyl)benzimidazol als Hydrochlorid mit dem Schmp. 250–255°C (Zers.), welches man zur Reinigung aus Ethanol umkristallisierte, wodurch man 3,9 g (49%) farblose Kristalle mit dem Schmp. 253–255°C (Zers.) erhielt.

Beispiel 15

15 5-(2-Cyano-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazol

- a) 90,2 g 4-(2-Cyano-prop-2-yl)-1-nitro-benzol hydrierte man in 1 L Methanol bei 30°C in Gegenwart von drei Löffeln Raney-Nickel bis 33 L Wasserstoff aufgenommen waren. Man filtrierte und engte das Filtrat i. Vak. ein. Man erhielt 84,8 g 4-(2-Cyano-prop-2-yl)anilin als gelbliches Öl, das man ohne weitere Reinigung einsetzte.
- b) Analog der Vorschrift in Beispiel 13 b erhielt man aus 84,8 g des in a) erhaltenen Öls 84,3 g 4-(2-Cyano-prop-2-yl)acetanilid als beige Kristalle mit dem Schmp. 105–108°C.
- c) 53,1 g 4-(2-Cyano-prop-2-yl)acetanilid in 160 ml konz. Schwefelsäure nitrierte man mit einer Mischung aus 18,2 ml 65% Salpetersäure ($d = 1,4$) und 29,5 ml konz. Schwefelsäure und erhielt 38 g 4-(2-Cyano-prop-2-yl)-2-nitro-acetanilid (58%) nach Umkristallisation aus Essigester als gelbliche Kristalle mit dem Schmp. 110–111°C.
- d) 38,0 g 4-(2-Cyano-prop-2-yl)-2-nitro-acetanilid erhitze man in 200 ml Methanol und 20 ml konz. Salzsäure 1,5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte den Rückstand mit Wasser und erhielt 29,4 g (93%) 4-(2-Cyano-prop-2-yl)-2-nitro-anilin als orangegelbe Kristalle mit dem Schmp. 97–99°C.
- e) Aus 18,5 g 4-(2-Cyano-prop-2-yl)-2-nitro-anilin erhielt man analog der Vorschrift in Beispiel 13 d 15,8 g (100%) 4-(2-Cyano-prop-2-yl)-1,2-diaminobenzol als bräunliches Öl.
- f) Analog der Vorschrift in Beispiel 1 g setzte man 15,8 g 4-(2-Cyano-prop-2-yl)-1,2-diaminobenzol mit 24 g Isonicotinsäurechlorid-Hydrochlorid um und erhielt 18,9 g der Titelverbindung, welche man aus Essigester umkristallisierte und so 7,4 g (31%) schwach rosa gefärbte Kristalle mit dem Schmp. 254–255°C erhielt.

Beispiel 16

- Analog der Vorschrift in Beispiel 1 g setzte man 4,1 g des in Beispiel 15 e dargestellten 4-(2-Cyano-prop-2-yl)-1,2-diaminobenzols mit 6,0 g Anissäurechlorid um und erhielt 3,9 g 5-(2-Cyano-prop-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)benzimidazol als Hydrochlorid, welches man aus Ethanol umkristallisierte und so 3,2 g (42%) schwach bläulich gefärbte Kristalle mit dem Schmp. 253–255°C erhielt.

Beispiel 17

45 5-(2-Isobutyramidomethyl-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazol

- 3,5 g des in Beispiel 1 hergestellten 5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazols in 30 ml Dichlormethan versetzte man mit 3 ml Isobuttersäureanhydrid. Dabei erwärme sich der Ansatz und die Substanz ging in Lösung. Man rührte zwei Stunden, gab dann Natriumcarbonatlösung zu und rührte weiter bis die Substanz zuerst schmierig und dann kristallin ausfiel. Man saugte ab, wusch mit Wasser und erhielt 4,3 g farblose Kristalle mit dem Schmp. 208–211°C, die man in 150 ml wassergesättigtem Essigester löste, auf etwa 100 ml einengte und so 3,4 g (82%) der Titelverbindung mit dem Schmp. 213–214°C.

55 Beispiel 18

- Analog dem Beispiel 17 erhielt man durch Umsetzung mit Acetanhydrid in 85% Ausbeute 5-(2-Acetamidomethyl-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazol als farblose Kristalle nach Umkristallisation aus Essigester mit dem Schmp. 219–225°C.

60 Beispiel 19

5-(2-Methylsulfonylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazol

- 65 Zu 2,0 g des in Beispiel 1 hergestellten 5-(2-Aminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-pyridinyl)benzimidazols und 830 mg Triethylamin in 50 ml trockenem Dichlormethan tropfte man unter Kühlung mit Eiswasser 953 mg Mesylchlorid, rührte 10 min und gab dann 20 ml Wasser zu. Man saugte ab, wusch mit Wasser und Dichlormethan, kristallisierte aus Wasser/Ethanol = 2 : 1 um und erhielt 2,0 g (85%) der Titelverbindung als Hydrat in Form gelblicher

OS 36 34 066

Kristalle, die ab 130°C sintern, ab 150°C erneut kristallisieren und dann bei 215—216°C schmelzen.

Beispiel 20

5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(4-piperidinyl)benzimidazol

3,0 g des in Beispiel 2 hergestellten 5-(2-Formylaminomethylprop-2-yl)-2-(4-piperidinyl)benzimidazols in 50 ml Methanol hydrierte man in Gegenwart von 1 ml Eisessig und 1 g 10% Palladium auf Kohle sechs Stunden bei 50°C und 5 bar Wasserstoffdruck. Man filtrierte, engte das Filtrat i. Vak. ein, digerierte den Rückstand mit Essigester, saugte ab, löste den Rückstand in 40 ml heißem Dimethylformamid und filtrierte.

Das Filtrat versetzte man nach dem Abkühlen mit der gleichen Menge Essigester. Nach Kristallisation saugte man ab, wusch mit Essigester und erhielt 1,8 g (59%) der Titelverbindung als farblose Kristalle mit dem Schmp. 234—237°C.

Beispiel 21

5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(2-methoxy-5-methylsulfonyl-phenyl)benzimidazol

Zu 4,7 g des in Beispiel 10 b hergestellten 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(2-methoxy-5-methylmercapto-phenyl)benzimidazols in 130 ml 80% Ameisensäure gab man 10 ml Wasserstoffperoxid und erwärme zwei Stunden auf 50°C. Zur Beseitigung der Peroxide setzte man Aktivkohle zu, rührte eine Stunde bei 50°C, saugte ab und engte das Filtrat i. Vak. ein. Den Rückstand digerierte man mit wäßrigem Ammoniak und Dichlormethan, saugte ab und wusch mit Wasser und Dichlormethan. Man erhielt 3,4 g Rohprodukt, das man aus 200 ml Nitromethan mit Bleicherdebehandlung umkristallisierte. Man erhielt 2,7 g (53%) der Titelverbindung als farblose Kristalle mit dem Schmp. 235—236°C.

Beispiel 22

5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)benzimidazol

Zu einer Lösung von 3,5 g des in Beispiel 4 d dargestellten 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)benzimidazols in 20 ml Wasser und 13,6 ml 1 N KOH in Ethanol gab man unter Wasserkühlung 0,85 ml Methyliodid. Nach 24 Stunden saugte man ab und reinigte säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan : methanol, Ammoniak = 20 : 1). Entsprechende Fraktionen wurden vereinigt, das Laufmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Ethanol/Wasser digeriert. Man saugte ab und erhielt 2,2 g (57%) der Titelverbindung, der pro Mol noch 0,75 mol Wasser anhaftete, als farblose Kristalle, die sich an der Luft rötlich färbten, mit einem Schmp. 217—221°C.

Beispiel 23

Analog dem Beispiel 22 setzte man 4,8 g des in Beispiel 4 e dargestellten 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(2-hydroxy-6-methyl-pyridin-3-yl)benzimidazols mit 1,5 ml Methyliodid um und erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung 2,9 g 5-(2-Formylaminomethyl-prop-2-yl)-2-(2-methoxy-6-methyl-pyridin-3-yl)benzimidazol, welches man in heißem Dioxan löste, Essigester bis zur beginnenden Trübung zugab und nach Kristallisation absaugte. So erhielt man 2,2 g (48%) der reinen Substanz in Form gelblicher Kristalle mit dem Schmp. 201—203°C.

- Leerseite -